

---

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**206 202 B**

(21) A bejelentés száma: 4110/90  
(22) A bejelentés napja: 1986. 12. 19.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
85/31637 1985. 12. 23. GB

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
**C 07 D 239/28**

(40) A közzététel napja: 1987. 07. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1992. 09. 28. SZKV 92/09

(72) Feltalálók:

Whittle, Alan John, Bracknell, Berkshire (GB)  
Salmon, Roger, Bracknell, Berkshire (GB)  
McDonald, Edward, Bracknell, Berkshire (GB)

(73) Szabadalmas:

Imperial Chemical Industries PLC.,  
London (GB)

(54)

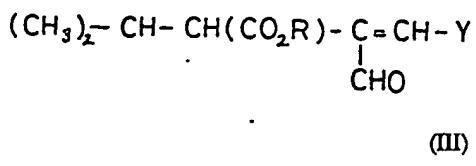
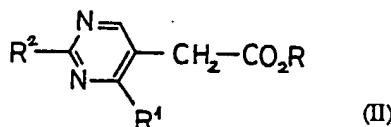
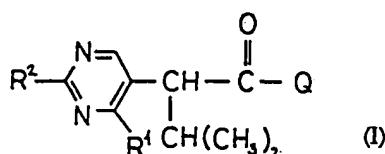
## Eljárás pirimidinszármazékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű pirimidinszármazékok előállítására – a képletben R<sup>1</sup> hidrogénatomot vagy halogénatomot jelent, R<sup>2</sup> az α-helyzetben elágazó láncú 3–6 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben metilcsoporttal szubsztituált 3–6 szénatomos cikloalkilcsoportot jelent, és Q 1–6 szénatomos alkoxicsoportot vagy hidroxilcsoportot jelent –, oly módon, hogy

a) a (II) általános képletű vegyületeket – a képletben R 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent és R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a fenti – bázis jelenlétében 2-halogén-propánnal reagáltatják, vagy

b) a (III) általános képletű vegyületeket – a képletben Y metoxi- vagy dimetyl-amino-csoportot jelent és R jelentése a fenti – (IV) általános képletű amidineket reagáltatják – a képletben R<sup>2</sup> jelentése a fenti –, és kívánt esetben az így kapott észtereket a megfelelő szabad savakká hidrolizálják.



A találmany tárgya eljárás az (I) általános képletű pirimidinszármazékok előállítására – a képletben R<sup>1</sup> hidrogénatomot vagy halogénatomot jelent, R<sup>2</sup> az α-helyzetben elágazó láncú 3–6 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben metilcsoporttal szubsztituált 3–6 szénatomos cikloalkil-csoportot jelent, és Q 1–6 szénatomos alkoxicsoportot vagy hidroxilcsoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek újak, és inszekticid és akaricid hatású pirimidinszármazékok előállításában kiindulási anyagokként használhatók fel.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját alkotják azok a származékok, amelyekben R<sup>1</sup> hidrogénatomot, klóratomot vagy fluoratomot, R<sup>2</sup> pedig prop-2-il-, but-2-il-, pent-2-il-, pent-3-il-, 2-metil-prop-2-il-, 2-metil-but-2-il-, ciklopropil-, 1-metil-ciklopropil- vagy ciklohexilcsoportot jelent, és Q jelentése a fenti. Az utóbbi vegyületek közül példaként a következőket soroljuk fel:

RS-2-[2-(prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etyl-észter,

RS-2-[2-(1-metil-cikloprop-1-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etyl-észter,

RS-[2-(2-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etyl-észter,

RS-2-[2-(2-metil-but-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etyl-észter,

RS-2-(2-ciklopropil-pirimidin-5-il)-3-metil-vajsav-etyl-észter,

RS-2-[4-klór-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etyl-észter,

RS-2-[4-fluor-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etyl-észter,

és a megfelelő szabad karbonsavak.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben Q 1–6 szénatomos alkoxicsoportot jelent, úgy állíthatjuk elő, hogy a (II) általános képletű vegyületeket – a képletben R 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent, és R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a fenti – bázis jelenlétében 2-halogén-propánnal reagáltatjuk. Reagensként előnyösen 2-jód-propánt, bázisként célszerűen litium-hexametyl-diszilil-amidot használunk. A (II) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő amidinvegyületet 1-formil-borostyánkősav-dialkil-észterrel reagáltatjuk, majd az így kapott 4-hidroxi-vegyületet a kívánt 4-hidrogén- vagy 4-halogén-származékká alakítjuk.

Ennek az eljárásváltozatnak egy lehetséges módját – a kiindulási anyagok előállításával együtt – az (A) reakciótábláton szemléltetjük. A képletekben R 1–6 szénatomos alkilcsoportot, az LHMDs rövidítés litium-hexametyl-diszilil-amidot jelent, X klór- vagy brómatomot jelent, és R<sup>2</sup> jelentése a fenti.

Az R<sup>1</sup> helyén hidrogénatomot és Q helyén 1–6 szénatomos alkoxicsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a (III) általános képletű vegyületeket – a képletben Y metoxi- vagy dimetil-amino-csoportot jelent és R jelentése a fenti – (IV) általános képletű amidinekkel reagáltatjuk – a képletben R<sup>2</sup> jelentése a fenti.

Ennek az eljárásváltozatnak egy lehetséges módját a (B) reakciótábláton szemléltetjük a kiindulási anyagok előállításával együtt. A képletekben R, R<sup>2</sup> és Y jelentése a fenti.

Kívánt esetben, Q helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a fentiek szerint kapott, Q helyén 1–6 szénatomos alkoxicsoport tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket hidrolizáljuk. A hidrolízist előnyösen lúgos körülmények között végezzük; reakcióközegként például vizes alkoholos nátrium-hidroxid-oldatot vagy litium-hidroxid-tetrahidrofurán és víz elegyét használhatjuk.

A találmany szerinti eljárásról az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük. A példákban a kiindulási anyagok előállítását is leírjuk.

Az NMR-spektrumok esetén a kémiai eltolódásokat δ értékekben, az infravörös spektrumok esetén az absorbciós maximumokat ν értékekben adtuk meg.

A gáz-folyadék kromatográfiás vizsgálatokat 12,5 m hosszú, 0,2 mm belső átmérőjű Chromopak C. P. Sil 5 C. B. oszloppal felszerelt Hewlett-Packard 5890 típusú gázkromatograffal végeztük. Amennyiben más nem közlünk, az injektálást 100 °C-on végeztük, és a hőmérsékletet 15 °C/perc sebességgel növeltük a 280 °C-os maximális értékre. A maximális hőmérsékletet 4 percig tartottuk fenn. Hordozógázként héliumot használtunk, és az oszlop fajnyomását 0,77 bar értékre állítottuk be.

Amennyiben más nem közlünk, az NMR-spektrumokat Jeol FX270 NMR-spektrométeren 270 MHz frekvencián vettük fel. Ha Jeol FX90A, illetve Jeol PMX60 spektrométert használtunk, a frekvenciát 90 MHz, illetve 60 MHz értékre állítottuk be.

A <sup>19</sup>F NMR-spektrumokat Jeol FX90Q spektrométeren, 84,26 MHz frekvencián vettük fel.

Az NMR-spektrumok esetén a kémiai eltolódásértékeket tetrametil-szilán, illetve klór-trifluor-metán belső standardra vonatkoztatva ppm egységekben tüntettük fel.

A tömegspektrumok felvételéhez Jeol DX303, Kratos MS80, vagy Hewlett-Packard HP 5992 típusú spektrométert használtunk.

#### 1. példa

##### *2,2-Dimetil-propionamidin-hidroklorid előállítása*

86 g 2-ciano-2-metil-propán 60 ml etanolral készített, 0 °C-os oldatába körülbelül 59 g vízmentes hidrogén-klorid-gázt vezetünk. Az oldatok 60 órán át szobahőmérsékleten (körülbelül 20 °C-on) tartjuk, majd 1000 ml dietil-éterrel hígítjuk. A kivált 1-ethoxy-1-imino-2,2-dimetil-propán-hidrokloridot kiszűrjük, a szűrőn dietil-éterrel mossuk, majd száritjuk. A kapott terméket 150 ml etanolban szuszpendáljuk, és a szuszpenzióba szobahőmérsékleten a szilárd anyag teljes mértékű feloldódásáig ammóniagázt vezetünk.

A kapott elegyet 40 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd 500 ml dietil-éterrel hígítjuk, és a kivált csapadékot leszűrjük és száritjuk. 25,75 g 2,2-dimetil-propionamidin-hidrokloridot kapunk; op.: 192–194 °C.

A szűrlet bepárlásakor további 50,29 g terméket kapunk.

Infravörös spektrum sávjai (folyékony paraffin): 3300, 3100, 1680, 1520, 1230, 995, 980 cm<sup>-1</sup>.

### 2. példa

*(RS)-Formil-borostyánkősav-dietil-észter előállítása*

10,0 g finoman eloszlatott nátrium 100 ml vízmentes toluollal készített szuszpenziójához részletekben 20 ml etanolt adunk, majd az elegyet 3,5 órán át 80 °C-on tartjuk. A kapott sárga szuszpenziót 20 °C-ra hűtjük, és a szuszpenzióba 1 óra alatt 70,0 g borostyánkősav-dietil-észter és 35,0 g hangyasav-etil-észter elegyet csepegtetjük. A reagens beadagolása közben az elegyet 20–30 °C-on tartjuk. Ezután az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd óvatosan 100 ml vizet adunk hozzá.

A vizes fázist elválasztjuk, 50 tömeg %-os vizes kénsavoldattal semlegesítjük, és dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük, vízzel mosunk, vízmentes magnézium-szulfát fölött száritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott 66 g folyékony maradékot csökkentett nyomáson frakcionáltan desztilláljuk. 46,0 g (RS)-formil-borostyánkősav-dietil-észtert kapunk; fp.: 82–86 °C/0,53 Hgmm.

NMR-spektrum alapján a termék a keto- és enol-formát körülbelül 1:1 arányban tartalmazza.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,10–1,40 (m, 3H), 2,90 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 3,05 (s, 1H), 3,75 (t,  $J = 7$  Hz, 0,5H), 4,00–4,40 (m, 4H), 7,10 (d,  $J = 11$  Hz, 0,5H), 9,92 (s, 0,5H), 11,5 (d,  $J = 11$  Hz, 0,5H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 3300, 2980, 1735, 1665, 1175, 1030 cm<sup>-1</sup>.

### 3. példa

*5-(Etoxi-karbonil-metil)-4-hidroxi-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin előállítása*

6,9 g nátriumot 120 ml etanolban oldunk, és az oldatot részletekben, keverés közben 41,0 g 2,2-dimetilpropionamidin-hidrokloridot 150 ml etanoljal készített szuszpenziójához adjuk. A kivált nátrium-kloridot kiszűrjük, és a szűrlethez szobahőmérsékleten, keverés közben 60 g (RS)-formil-borostyánkősav-dietil-észtert csepegtetünk. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd 1 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, és a szilárd maradékot petróletterrel (fp.: 60–80 °C) mosunk. 40 g 5-(etoxi-karbonil-metil)-4-hidroxi-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidint kapunk; op.: 98–102 °C. A petroléteres mosófolyadékot bepároljuk, és a maradékot oszlopkromatográfiás úton (adszorbens: szilikagél, eluálószer: 1:1 térfogatarányú etil-acetát: petroléter (fp.: 60–80 °C/elegy) tisztítjuk. További 15 g terméket kapunk.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,27 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 3,44 (s, 2H), 4,13 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 12,5 (széles s, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyékony paraffin): 3400, 1735, 1660, 1570, 1460, 1375, 1335, 1275, 1155, 1030, 980 cm<sup>-1</sup>.

### 4. példa

*4-Klór-5-(etoxi-karbonil-metil)-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin előállítása*

15,0 g 5-(etoxi-karbonil-metil)-4-hidroxi-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidinhez részletekben 30 ml foszforoxi-kloridot adunk. Exoterm reakció zajlik le. A kapott elegyet jégre öntjük, nátrium-karbonáttal semlegesítjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel mosunk, vízmentes magnézium-szulfát fölött száritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. 11,35 g 4-klór-5-(etoxi-karbonil-metil)-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidint kapunk. Az olajos termék állás közben megszilárdul, és 42–44 °C-on olvadó kristályokat képez.

15 NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,29 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 3,71 (s, 2H), 4,20 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 8,51 (s, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2960, 1735, 1580, 1520, 1420, 1250, 1180, 1025, 880 cm<sup>-1</sup>.

20

### 5. példa

*5-(Etoxi-karbonil-metil)-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin előállítása*

18 g 4-klór-5-(etoxi-karbonil-metil)-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin, 180 ml toluol, 36 g cinkpor és 180 ml nátrium-kloriddal telített 3 mólos ammónium-hidroxid-oldat elegyet 120 órán át 100 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, és a szilárd anyagot kiszűrjük. A szűrleből elválasztjuk a szerves fázist, és a vizes fázist etil-acetáttal mosunk. A szerves fázist egyesítjük a mosófolyadékkal, vízzel mosunk, vízmentes magnézium-szulfát fölött száritjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott 16 g olajos maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként di-

30 klór-metánt használunk. 12 g sárga olajos 5-(etoxi-karbonil-metil)-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidint kapunk. NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 3,55 (s, 2H), 4,2 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 8,6 (s, 2H) ppm.

40 Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2960, 1735, 1480, 1430, 1260, 1180, 1025 cm<sup>-1</sup>.

### 6. példa

*(RS)-2-[2-(2-Metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter előállítása*

45 1,2 g 5-(etoxi-karbonil-metil)-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatába –78 °C-on 10,8 ml 1 mólos vízmentes tetrahidrofurához litium-bisz(trimetil-szilil)-amid oldatot csepegtetünk. A kapott oldatot 90 percig –78 °C-on keverjük, majd az elegyre szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, ezután vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel mosunk, vízmentes magnézium-szulfát fölött száritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott 1,48 g olajos maradékot csökkentett nyomáson desztilláljuk. 0,9 g színtelen olajos (RS)-2-[2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észtert kapunk;

55 fp.: 130 °C/0,08 Hgmm.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,8, 1,05 (2d,  $J = 7$  Hz, 6H), 1,25 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,4 (s, 9H), 2,2–2,5 (m, 1H), 3,1 (d;  $J = 9$  Hz, 1H), 4,2 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 8,6 (s, 2H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2960, 1725, 1585, 1430, 1180, 1150, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 7. példa

(RS)-2-[2-(2-Metil-prop-2-il)-4-klór-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter előállítása  
4-Klór-5-(etoxi-karbonil-metil)-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidint a 6. példában leírt módon litium-bisz(trimetil-szilil)-amid jelenlétében 2-jód-propánnal reagáltatunk. (RS)-2-[2-(2-Metil-prop-2-il)-4-klór-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észtert kapunk.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,8, 1,1 (2d, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 2,4 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,2 (q, 2H), 8,8 (s, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2980, 1740, 1425 és 1190  $\text{cm}^{-1}$ .

GLC retenciós idő: 4,58 perc.

#### 8. példa

(RS)-2-[2-(2-Metil-prop-2-il)-4-fluor-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter előállítása  
1,41 g vízmentes kálium-fluorid, 1,88 g (RS)-2-[2-(2-metil-prop-2-il)-4-klór-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter és 0,38 g 18-korona-6 14 ml vízmentes szulfolánnal készített szuszpenzióját 24 órán át vízmentes nitrogénatmoszférában 150 °C-on keverjük. A reakcióeleget szobahőmérsékletre (körülbelül 22 °C-ra) hűtjük, majd vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, száritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A barna folyékony maradékot tisztítás céljából szilikagéllel töltött oszlopon kromatográfáljuk, eluálószerként diklór-metánt használunk. 0,8 g narancsvörös folyékony (RS)-2-[2-(2-metil-prop-2-il)-4-fluor-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észtert kapunk.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,3 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 2,4 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 4,2 (q, 2H), 8,8 (d, 1H) ppm.

GLC retenciós idő: 3,82 perc.

#### 9. példa

Az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő a következő vegyületeket: a megfelelő nitrilekből kiindulva (a kereskedelmi forgalomban nem kapható kiindulási nitrilek előállítását a 14. és 15. példában ismertetjük). Amennyiben a reakcióidők az 1. példában közöltekkel eltérnek, az iminoéter képződéséhez vezető reakció idejét (reagáltatás hidrogén-kloriddal) és az amidin képződéséhez vezető reakció idejét (reagáltatás ammóniával) külön feltüntetjük.

(i) 2-Metil-propionitrilből kiindulva 2-metil-propionamidin-hidrokloridot állítunk elő. A hidrogén-kloridos reakció 18 órát igényel (a reakció megindítása céljából az eleget 30 °C-ra kell mélegítenünk). Az ammóniás reakció 48 órát igényel.

Infravörös spektrum sávjai (folyékony paraffin): 3300, 3100, 1680, 1520  $\text{cm}^{-1}$ .

(ii) Ciklopropán-karbonitrilből kiindulva ciklopropán-karboxamidin-hidrokloridot állítunk elő. A hidrogén-kloridos reakció 6 napot, az ammóniás reakció 16 órát igényel. A termék 55–58 °C-on olvad.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,85 (m), 1,2 (m), 1,7 (m) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyékony paraffin): 3400, 3200, 1650, 1460, 1380, 1310, 1150, 1040, 940  $\text{cm}^{-1}$ .

(iii) 2,2-Dimetil-butironitrilből kiindulva 2,2-dimetil-butiramidin-hidrokloridot állítunk elő. A termék 128–129 °C-on olvad.

Infravörös spektrum sávjai (folyékony paraffin): 3350–2630, 1670, 1510, 1460, 1380, 1300, 1210, 1085  $\text{cm}^{-1}$ .

(iv) 1-Metil-ciklopropán-karbonitrilből kiindulva 1-metil-ciklopropán-karboxamidin-hidrokloridot állítunk elő. A hidrogén-kloridos reakció 1 órát, az ammóniás reakció 48 órát igényel.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,84 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 8,40–9,00 (széles, 3H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyékony paraffin): 3200 (széles), 1670, 1530, 1085, 960, 890  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 10. példa

(RS)-4-(Dimethyl-amino)-3-formil-2-(1-metil-etyl)-3-buténkarbonsav-etil-észter, (RS)-4-etoxi-3-formil-2-(1-metil-etyl)-3-buténkarbonsav-etil-észter és elegyeik előállítása

(i) 2-(1-Metil-etyl)-2-(2,2-dietoxi-etyl)-malonsav-di-etyl-észter előállítása [Bull. Soc. Chim. France 1761 (1965)]

4,8 g 50 törmeg%-os olajos nátrium-hidrid diszperziót petróleterrel (fp.: 40–60 °C) olajmentesre mosunk, majd vízmentes dimetil-formamidban szuszpendálunk. A szuszpenziót 0 °C-ra hűtjük. A szuszpenzióhoz részletekben 21,2 g 2-(1-nietil-etyl)-malonsav-dietil-észter

40 25 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk, és a reakcióeleget 15 percig 10 °C-on keverjük. Ekkor további hidrogénfejlődés már nem észlehető. A reakcióelegyhez 19,7 g kereskedelmben kapható bróm-acetaldehid-dietil-acetál (gyártja az Aldrich Chemical Company Limited, Gillingham, Nagy-Britannia)

45 25 ml dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk, és a kapott vörösbarna oldatot 20 órán át 120–130 °C-on keverjük. A reakcióeleget 0 °C-ra hűtjük, és az elegyhez óvatosan 1000  $\text{cm}^3$  jég-víz keveréket adunk. A kapott elegyet háromszor 250 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük, kétszer 300 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött száritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott folyékony maradékot rövid Vigreux-

50 oszlopon frakcionálton desztilláljuk. 10,5 g 2-(1-metil-etyl)-2-(2-dietoxi-etyl)-malonsav-dietil-észtert kapunk; fp.: 94–98 °C/0,1 Hg/mm.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,0 (d, 6H), 1,2 (t,

55 1,3 (t, 6H), 2,25 (d, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,4–3,75 (m, 4H), 4,2 (m, 4H), 4,65 (m, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2990, 1730, 1230, 1120, 1070 cm<sup>-1</sup>.

(ii) (RS)-4,4-Dietoxi-2-(1-metil-etyl)-vajsav-etyl-észter előállítása

450 ml dimetil-szulfoxid, 37 g kálium-acetát és 6,8 ml víz elegyéhez 60 g 2-(1-metil-etyl)-2-(2,2-dietoxi-etyl)-malonsav-etyl-észtert adunk. A reakcióeleget 18 órán át nitrogénatmoszférában 130–140 °C-on keverjük. Ekkor az elegy mintájának gáz-folyadék kromatográfiás elemzése szerint a reakció 40%-ban ment végbe. Az elegyet további 18 órán át 160–170 °C-on keverjük.

A reakcióeleget szobahőmérsékletre hűtjük, és 3000 ml vízzel hígítjuk. A vizes elegyet háromszor 800 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, háromszor 800 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött száritjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott barna folyadékot frakcionáltan desztilláljuk. 31,8 g halvány-sárga folyékony (RS)-4,4-dietoxi-2-(1-metil-etyl)-vajsav-etyl-észtert kapunk; fp.: 68–70 °C/0,2 Hgmm.

NMR-spektrum vonalai (CDCl<sub>3</sub>): 0,9 (d, 6H), 1,0 (m, 9H), 1,75 (m, 1H), 1,8–2,05 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 3,4–3,7 (m, 4H), 4,05–4,2 (m, 2H), 4,45 (m, 1H) ppm.

Ezt a vegyületet a Chem. Abstr. 59, 5012g (1963) és 51, 12086c (1957) referátumban leírt eljárással is előállíthatjuk.

(iii) (RS)-4-(Dimetil-amino)-3-formil-2-(1-metil-etyl)-3-buténkarbonsav-etyl-észter, (RS)-4-etoxi-3-formil-2-(1-metil-etyl)-3-buténkarbonsav-etyl-észter és elegyeik előállítása

4,64 ml vízmentes dimetil-formamidba 5 °C-on 5,50 ml foszfor-oxi-kloridot csepegtetünk. Kezdetben viszkózus oldat képződik, majd az elegy megszilárdul. Az elegyhez 10 ml 1,2-diklór-etánt adunk, és az elegyet 45 percig 60 °C-on keverjük.

Az így kapott Vilsmeyer-Haack-reagensbe 5 g (RS)-4,4-dietoxi-2-(1-metil-etyl)-vajsav-etyl-észtert 10 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát csepegtetjük, és az elegyet további 1 órán át 60 °C-on tartjuk.

A reakcióelegyből mintát veszünk, a mintát szilárd kálium-karbonáthoz adjuk, az elegyet vízzel hígítjuk, és 5 percig 50–60 °C-on tartjuk. Ezt az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, és az extraktumot gáz-folyadék kromatográfiás úton elemzzük. Az elemzés adatai szerint a reakció 30%-ban ment végbe.

A reakcióeleget további 1 órán át 70 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni. Ezután az elegyet újabb 1 órán át 70 °C-on tartjuk. A reakcióeleget 0 °C-ra hűtjük, és óvatosan fölöslegben vett szilárd kálium-karbonáthoz adjuk. A kapott szuszpenziót jég és víz keverékelővel óvatosan hígítjuk, majd a képződött elegyet 10 percig forrásban lévő vízfürdőn melegítjük. A reakcióeleget szobahőmérsékletre hűtjük, és telített vizes nátrium-klorid oldatot adunk hozzá. A terméket kétszer 750 ml etil-acetáttal kivonjuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött száritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A barna, folyékony maradékot az illékony

szennyezőanyagok eltávolítása céljából 0,5–1,0 Hgmm nyomáson 50 °C-on tartjuk.

Az így kapott 3,4 g barna folyékony terméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

5 A termék gázkromatográfiás és tömegspektroszkópiai elemzés alapján 68 tömeg% (RS)-4-(dimetil-amino)-3-formil-2-(1-metil-etyl)-3-buténkarbonsav-etyl-észtert (I. vegyület), 12 tömeg% (RS)-4-etoxi-3-formil-2-(1-metil-etyl)-3-buténkarbonsav-etyl-észtert (II. vegyület) és szennyezésként 17,5 tömeg% 3-(1-metil-etyl)-5-hidroxi-tetrahidrofurán-2-ont (III. vegyület) tartalmaz. Az I. és II. vegyület egymáshoz viszonyított tömegaránya a reakciókörülmenyektől és az elkülönítés módjától függően változik; valamennyi így előállított termékelegy azonban megfelel a további származékok előállításának kiindulási anyagaként.

10 A termékek tömegspektrumaiban a molekula-ionok megjelenési helye a következő:

I. vegyület:	227
II. vegyület:	228
III. vegyület:	144

11. példa

(RS)-2-[2-(2-Metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etyl-észter előállítása

25 0,2 g, a 10. példa szerint előállított, (RS)-4-(dimetil-amino)-3-formil-2-(1-metil-etyl)-3-buténkarbonsav-etyl-észtert és (RS)-4-etoxi-3-formil-2-(1-metil-etyl)-3-buténkarbonsav-etyl-észtert 4:3 tömegarányban tartalmazó elegyet 2 ml metanolban oldunk, és az oldathoz 0,14 g, az 1. példa szerint előállított 2,2-dimetil-propionamidin-hidrokloridot adunk. Az elegyhez keverés közben 0,06 g nátrium-metoxid 1 ml etanollal készített oldatát adjuk, és a reakcióeleget 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk. A reakcióeleget lehűtjük, és az etanolat csökkentett nyomáson lepároljuk. Az olajos maradékot tisztítás céljából Merck 7729 típusú szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálás közben forraljuk. A reakcióeleget lehűtjük, és az olajos maradékot forraljuk. Az olajos (RS)-2-[2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etyl-észtert kapunk.

30 35 40

A termék NMR-spektruma és infravörös spektruma megegyezik a 6. példa szerint előállított vegyületével.

12. példa

A 11. példában leírt eljárással állítjuk elő a következő vegyületeket a megfelelő amidin-hidrokloridokból. Az amidin-hidrokloridokat az 1. és 9. példában leírt eljárással állítjuk elő.

(i) 2-Metil-propionamidin-hidrokloridból (RS)-2-[2-(1-metil-etyl)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etyl-észtert állítunk elő.

55 NMR-spektrum vonalai (CDCl<sub>3</sub>): 0,76 (d, 3H), 1,06 (d, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,36 (d, 6H), 2,34 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 8,68 (s, 2H) ppm.

Molekula-ion: 250.

(ii) Ciklopropán-karboxamidin-hidrokloridból (RS)-2-(2-ciklopropil-pirimidin-5-il)-3-metil-vajsav-etyl-észtert állítunk elő.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,76 (d, 3H), 1,16 (m, 10H), 2,24 (m, 2H), 3,10 (d, 1H), 4,12 (q, 2H), 8,56 (s, 2H) ppm.

Molekula-ion: 248.

(iii) 1-Metil-ciklopropán-karboxamidin-hidrokloridból (RS)-2-[2-(1-metil-ciklopropil)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észtert állítunk elő.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,04 (m, 13H), 1,60 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 3,21 (d, 1H), 4,12 (q, 2H), 8,58 (s, 2H) ppm.

Molekula-ion: 262.

(iv) 2,2-Dimetil-butiramidin-hidrokloridból (RS)-2-[2-(1,1-dimetil-prop-1-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észtert állítunk elő.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,00 (m, 18H), 1,80 (q, 2H), 2,34 (m, 1H), 3,16 (d, 1H), 4,16 (q, 2H), 8,68 (s, 2H) ppm.

Molekula-ion: 278.

#### 13. példa

(RS)-2-[2-(2-Metil-prop-1-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav előállítása

5,4 g (RS)-2-[2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter, 2,16 g litium-hidroxid-monohidrát, 108 ml tetrahidrofurán és 108 ml víz elegyét 8 órán át 80 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, híg vizes sósavoldatba öntjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vizivel moszuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk.

Az olajos maradékot petroléterrel (fp.: 40–60 °C) eldörzsöljük. 2,6 g fehér, szilárd (RS)-2-[2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsavat kapunk.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,8, 1,1 (d2, J = 7 Hz, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,0–2,5 (m, 1H), 3,2 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,6 (s, 2H), 9,5 (s, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyékony paraffin): 2600, 1710, 1550, 1470, 1375, 1305, 720, 650  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 14. példa

A 13. példában leírt eljárással állítjuk elő a következő (I) általános képletű karbonsavakat a megfelelő észterek hidrolízisével:

(i) (RS)-2-[2-(2-Metil-prop-2-il)-4-klór-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,85, 1,15 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,4 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 9,0 (s, 1H) ppm.

GLC retenciós idő: 5,21 perc.

(ii) (RS)-2-[2-(1-metil-etyl)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,80 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,33 (d, 6H), 2,33 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 8,20 (széles s, 1H), 8,77 (s, 2H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (paraffinpárna): 2970, 1720, 1595, 1555, 1475, 1440, 1190, 910  $\text{cm}^{-1}$ .

(iii) (RS)-2-(2-Ciklopropil-pirimidin-5-il)-3-metil-vajsav.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,76 (d, 3H), 1,07 (m, 7H), 2,20 (m, 2H), 3,13 (d, 1H), 8,53 (s, 2H), 9,47 (széles, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2970, 1720, 1595, 1550, 1460, 1190, 910  $\text{cm}^{-1}$ .

(iv) (RS)-2-[2-(1-Metil-ciklopropil)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (m, 10H), 1,53 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,93 (széles s, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2980, 2570, 1720, 1595, 1550, 1470, 1440, 1160, 735  $\text{cm}^{-1}$ .

(v) (RS)-2-[2-(1,1-Dimetil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,70 (t, 3H), 0,78 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,37 (s, 6H), 1,87 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 3,23 (d, 1H), 7,30 (széles, 1H), 8,73 (s, 2H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2970, 1715, 1595, 1550, 1465, 1435, 1190  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 15. példa

2,2-Dimetil-butironitril előállítása

5 g n-butironitril 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát külső hűtéssel –78 °C-ra hűtjük. Az oldathoz részletekben 220 ml 1 mólos tetrahidrofurános litium-hexa-metilszilazid-oldatot adunk, miközben a reakcióelegyet körülbelül –70 °C-on tarjuk. A kapott oldatot 1,25 órán át –70 °C-on keverjük, majd részletekben 31 g metil-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre (körülbelül 20 °C-ra) hagyjuk melegedni, és 18 órán át állni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet óvatosan vízbe öntjük, és a vizes elegyet dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Az olajos maradékot tisztítás céljából atmoszferikus nyomáson frakcionáltan desztilláljuk. 1,1 g 2,2-dimetil-butironitrit kapunk; fp.: 128–129 °C.

NMR-spektrum vonalai ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,98 (t, 3H), 1,24 (s, 6H), 1,47 (q, 2H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2990, 2950, 2790, 2240, 1470, 1390, 1370, 1015  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 16. példa

1-Metil-ciklopropán-karbonitril előállítása

(i) 1-Metil-ciklopropán-karbonsav-klorid előállítása  
40 mg 1-metil-ciklopropán-karbonsav (gyártja az Aldrich Chemical Company Ltd.) 300 ml kloroformmal készített oldatához keverés közben, részletekben 59,7 g oxalil-kloridot adunk. A kapott elegyet 3 órán át visszaolylatás közben forraljuk, majd az illékony komponenseket atmoszferikus nyomáson lepároljuk. 49 g halványsárga folyékony maradékot kapunk, ami gáz-folyadék kromatográfiás elemzés szerint kevés reagálhatlan oxalil-kloridot is tartalmaz. Ezt a terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2980, 1850, 1780, 1430, 1300, 1285, 1055, 1080, 930  $\text{cm}^{-1}$ .

(ii) 1-Metil-ciklopropán-karboxamid előállítása

300 ml, külső hűtéssel 0 °C-ra előhűtött tömény vizes ammónia-oldathoz részletekben 49 g 1-metil-ciklopropán-karbonsav-klorid 300 ml kloroformmal készített oldatát adjuk. A reakcióelegy spontán 20 °C-ra melegedik, és az elegyből fehér csapadék válik ki. A

kivált csapadék további kloroform hozzádásakor feloldódik. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes magnézium-szulfát földött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A szilárd maradékot kloroform és n-hexán elegyéből átkristályosítjuk. 17,6 g színtelen, kristályos 1-metil-ciklopropán-karboxamidot kapunk; op.: 148 °C.

Infravörös spektrum sávjai (paraffinpárna): 3390, 3200, 1660, 1615, 1405, 1245, 1110, 880 cm<sup>-1</sup>.

(iii) 1-Metil-ciklopropán-karbonitril előállítása

7,0 g 1-metil-ciklopropán-karboxamid és fölöslegben vett foszfor-pentoxid elegyét 200 °C-on tartjuk, és a reakcióelegyből folyamatosan kidesztilláljuk a képződött 1-metil-ciklopropán-karbonitritt. A terméket szedőben kondenzáltatjuk. 2,3 g 1-metil-ciklopropán-karbonitritt kapunk; fp.: 126 °C.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2980, 2950, 2250, 1465, 1430, 1035, 955, 895 cm<sup>-1</sup>.

NMR-spektrum vonalai (CDCl<sub>3</sub>): 0,76 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,40 (s, 3H) ppm.

#### SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás az (I) általános képletű pirimidinszármazékok előállítására – a képletben

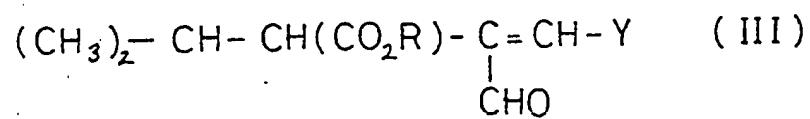
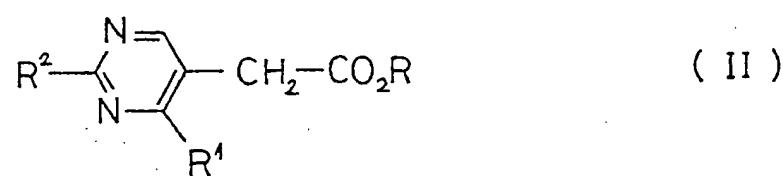
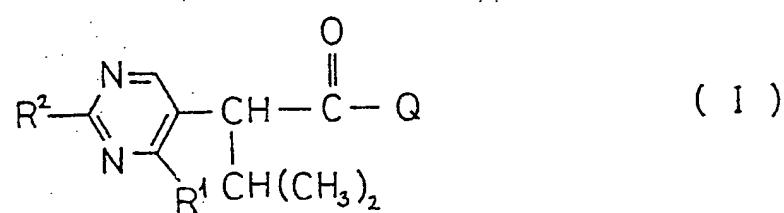
R<sup>1</sup> hidrogénatomot vagy halogénatomot jelent,  
R<sup>2</sup> az α-helyzetben elágazó láncú 3–6 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben metilcsoporttal szubstituált 3–6 szénatomos cikloalkilkilcsoportot jelent, és

5 Q 1–6 szénatomos alkoxicsiportot vagy hidroxilcsoportot jelent –, *azzal jellemezve*, hogy

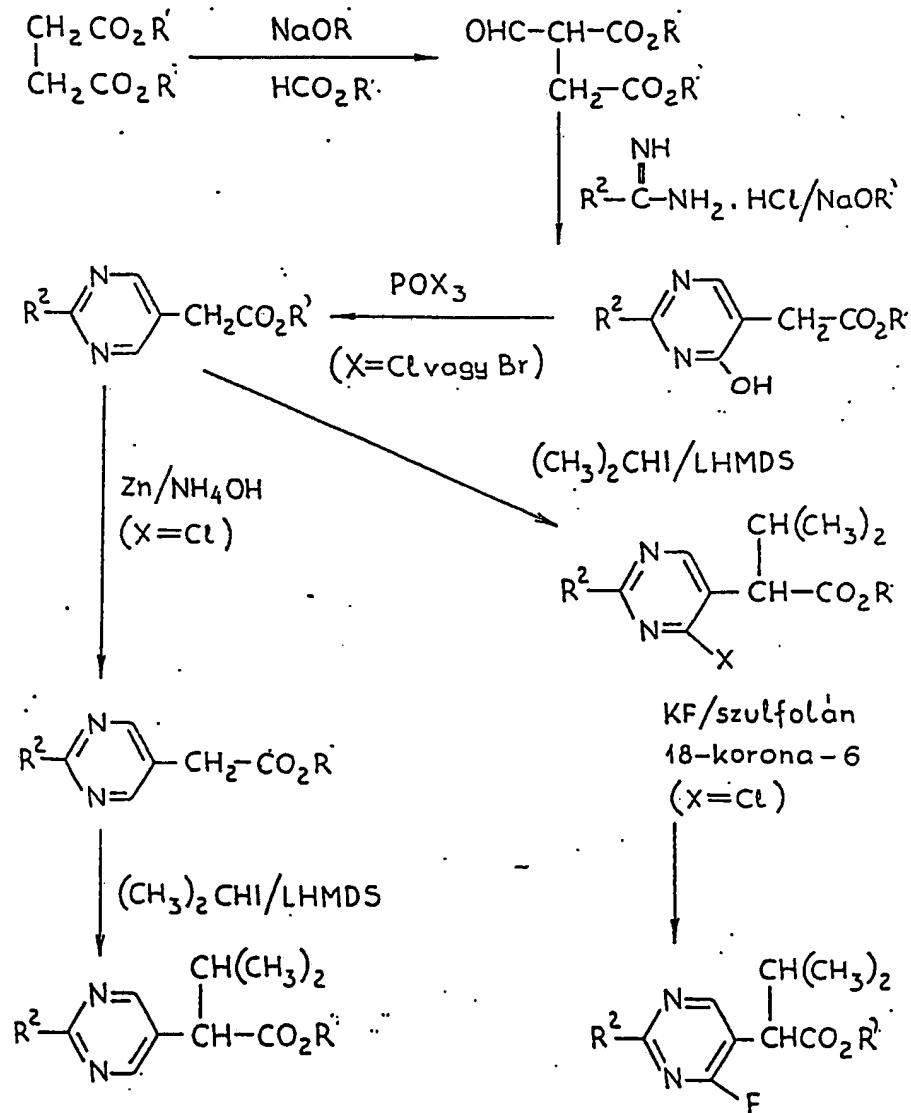
10 a) Q helyén 1–6 szénatomos alkoxicsiportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a (II) általános képletű vegyületeket – a képletben R 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent és R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a tárgyi kör szerinti – bázis jelenlétében 2-halogén-propánnal reagáltatjuk, vagy

15 b) Q helyén 1–6 szénatomos alkoxicsiportot és R<sup>1</sup> helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a (III) általános képletű vegyületeket – a képletben Y metoxi- vagy dimetil-amino-csoportot jelent és R 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent – (IV) általános képletű amidinekkel reagáltatjuk – a képletben R<sup>2</sup> jelentése a tárgyi kör szerinti –,

20 És kívánt esetben az így kapott, Q helyén 1–6 szénatomos alkoxicsiportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket hidrolízissel a megfelelő, Q helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk.



## A reakciótáblázat



B reakcióvázlat

